

M. It

09/787612 CT/JP 99/05153 20.09.99 # 3p 5/26/01

日本国特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 05 NOV 1999

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1998年 9月21日

出願番号

Application Number:

平成10年特許願第286040号

出願人

Applicant(s):

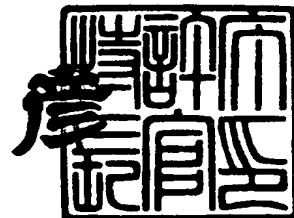
天藤製薬株式会社

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年10月22日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近藤隆彦



出証番号 出証特平11-3071780

【書類名】 特許願

【整理番号】 DP-3061

【提出日】 平成10年 9月21日

【あて先】 特許庁長官殿

【発明の名称】 グリチルリチンのバイオアベイラビリティ改善経口製剤

【請求項の数】 7

【発明者】

    【住所又は居所】 京都府京都市下京区御幸町通五条上る安土町 6 1 8 の 2

    【氏名】 高田 寛治

【特許出願人】

    【郵便番号】 999-99

    【住所又は居所】 京都府京都市下京区御幸町通五条上る安土町 6 1 8 の 2

    【氏名又は名称】 高田 寛治

【代理人】

    【識別番号】 100060368

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 赤岡 迪夫

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

【書類名】 明細書

【発明の名称】 グリチルリチンのバイオアベイラビリティ改善経口製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

グリチルリチンが大腸ターゲティング薬物デリバリシステムに組み入れていることを特徴とするバイオアベイラビリティが改善されたグリチルリチン経口製剤。

【請求項 2】

グリチルリチンを含んでいる坐剤基剤をアニオン性アクリルポリマー製カプセルに収容してなる請求項 1 のグリチルリチン経口製剤。

【請求項 3】

グリチルリチンを有機酸と共に胃排出後大腸到達時間に相当する時点で崩壊するカプセルに充填し、その上に腸溶性コーティングが施されている請求項 1 のグリチルリチン経口製剤。

【請求項 4】

グリチルリチン製剤を充填した水不透過性カプセル胴の開口部をヒドロゲル栓体で閉鎖し、水溶性カプセルキャップで蓋をした大腸デリバリーカプセルである請求項 1 のグリチルリチン経口製剤。

【請求項 5】

大腸溶解性ポリマーのコーティングを有するグリチルリチン含有錠剤又は該ポリマー製カプセルに充填したカプセル剤である請求項 1 のグリチルリチン経口製剤。

【請求項 6】

グリチルリチン含有製剤と水膨潤性物質の塊がエチルセルロース製カプセルに収容され、水膨潤性物質の塊が対面するカプセル壁部分に設けた細孔から浸透した水による水膨潤性物質の膨張圧によってカプセルが大腸到達時点で破裂する、放出時間制御型大腸デリバリーカプセルである請求項 1 のグリチルリチン経口製剤。

【請求項 7】

少なくとも体温において液状であるグリチルリチン含有製剤をエチルセルロース製カプセルに充填した大腸内圧崩壊型大腸デリバリカプセルである請求項1のグリチルリチン経口製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【本発明の背景及び課題】

グリチルリチンはアレルギー性疾患及び慢性肝疾患の治療薬物である。この治療効果は注射剤として投与する時は明確に得られるが、しかし経口投与による効果は定かではない。グリチルリチンは難溶性であり、また膜透過性が低いため、経口投与後胃および小腸からのバイオアベイラビリティは極めて低いことが知られている。大腸に至ると腸内細菌叢による加水分解で糖部分が離脱し、グリチルリチン酸の形で吸収される。しかしグリチルリチン酸の薬理効果はグリチルリチン自体に比べると極めて弱い。

【0002】

グリチルリチンのバイオアベイラビリティを改善する目的で直腸投与用坐薬が提案されている。例えば特開平3-2122及び特開平3-123731参照。しかしながら活性体であるグリチルリチンそのもののバイオアベイラビリティを高めた経口製剤は知られていない。

【0003】

本発明の課題は、バイオアベイラビリティが著しく改善されたグリチルリチンの経口製剤を提供することである。

【0004】

【課題の解決方法】

本発明によれば、上記課題はグリチルリチンを大腸ターゲティング薬物デリバリーデバイスに組み入れることによって解決される。

【0005】

グリチルリチンをこの形の経口製剤に加工することにより、投与されたグリチルリチンは特異的に大腸において高濃度で放出され、そのため腸内細菌叢による加水分解速度を飽和せしめ、大部分が活性体の形で大腸から吸収される。さらに

吸収後の肝臓初回通過効果による胆汁中への排出が回避され、活性体であるグリチルリチンそのもののバイオアベイラビリティが著しく改善される。

【0006】

【詳細な議論】

経口投与用の固形製剤が胃から排出され、小腸を通過して大腸に到達するまでの時間（小腸通過時間）は約3～4時間であることが知られている。これに対し該製剤の投与後胃から排出されるまでの時間は大幅に変動する。また、消化管内pHは胃においてpH約1～3から小腸においてpH約6～7へ明確に上昇することは周知である。これらの生理学的現象を利用して大腸ターゲティングDDSを設計することが可能である。

【0007】

以下、本発明に使用する大腸ターゲティングDDSについて説明する。

【0008】

1. 直腸投与用の坐剤に類似のグリチルリチン含有製剤をアニオン性ポリマー製のカプセルに充填する方法

先に述べたように、カプセル、錠剤等の固形製剤の小腸通過時間は約3～4時間と比較的安定している。従ってこの通過時間内に徐々に溶解し、その終期において崩壊し、小腸下部において薬物を放出するのに必要にして十分なカプセル膜厚はインビトロ試験等によって容易に決定し得る。

【0009】

このためカプセル材料として使用し得る市販のアニオン性（腸溶性）アクリルポリマーとしては、オイドラギッドS-100（メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー）およびオイドラギッドアニオン性ポリマー4135F（メタクリル酸-アクリル酸メチル-メタクリル酸メチルコポリマー）などがある。

【0010】

先に述べたように、カプセルの崩壊によりグリチルリチンが高濃度で大腸へ放出されなければならないので、カプセル中味は直腸投与用の坐剤に類似した製剤がこの目的に適している。このような製剤のつくり方は当業者には良く知られており、適当な基材例えばWitepsol H15（Dynamit Nobe

1 社製高級脂肪酸ジ-、トリグリセリド)を溶融し、グリチルリチンをそれへ添加してサスペンションをつくり、次に鑄型へ流し込み、固化してつくられる。この製剤を次に前記カプセルに充填し、継目を同じポリマーによりシールする。代りに、坐剤類似の製剤の表面にディップ法により所望の膜厚のコーティング層を形成し、カプセル化してもよい。

【0011】

2. 胃排出後の大腸到達時間(小腸通過)に相当する時間で放出する時間制御型カプセルに腸溶性コーティングを施す方法

この方法でつくったカプセルはCTDC (colon targeted delivery capsule) として知られている。例えば高橋, 医薬ジャーナルVol. 34, S1, 1998, 238-242参照。

【0012】

CTDCの製剤学的特徴は、通常のゼラチン硬カプセルの中に薬物と共に有機酸がpH調整剤として配合され、カプセルの外側を胃溶性皮膜層、水溶性皮膜層、腸溶性皮膜層の順に多層コーティングされていることである。特開平9-87169に開示されている消化管下部放出型被覆カプセル製剤もこのタイプに入る。

【0013】

本発明の場合、薬物はグリチルリチンであり、有機酸はクエン酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸等の固体の製剤学上許容される有機酸を使用する。

【0014】

3. Pulsincapを用いる方法

この方法は、C. G. Wilson et al., Drug Delivery, 4: 201-206 (1997)に記載されている。この大腸デリバリシステムは、胴が水不溶性材料例えば低密度ポリエチレン製であり、キャップが通常のゼラチン製であるカプセルを使用する。通常のゼラチン製胴にエチルセルロースをコーティングして用いても良い。

【0015】

この水不溶性カプセル胴に栓体を収容する空間を残して賦形剤と共に薬物を充填する。次に吸水により膨張するヒドロゲル、例えば架橋ポリエチレングリコールでつくった栓体を開口部から胴内へ挿入してネックを密閉し、次いでゼラチンキャップを嵌合し、継目を適当なコーティング液によってシールすることによってつくられる。

## 【0016】

このカプセルは、経口投与後キャップが胃液により溶解し、栓体が露出した胴が胃から小腸へ排出される。小腸を通過する間にヒドロゲル製栓体が吸水して次第に膨張し、ある時点でネックから押し出され、カプセル内味が消化管内に放出される。

栓体が胴キャップから押し出される時間は、栓体の寸法の調節によってコントロールすることができる。

## 【0017】

4. 錠剤を大腸溶解性ポリマーでコーティングするか、または大腸溶解性ポリマー製のカプセルへ薬物を充填する方法

大腸内細菌叢はアゾ基を還元分裂するアゾ還元酵素を分泌することが知られている。このため、アゾ基を含有するポリマー（アゾポリマー）は大腸内で特異的に分解（解重合）される。この現象を利用し、アゾポリマーで錠剤をコーティングすることにより、またはアゾポリマーを材料とするカプセルに薬物を充填することにより、大腸ターゲティングDDSを設計することができる。

## 【0018】

種々のアゾポリマーが既に知られているが、スチレン-ヒドロキシエチルメタクリレート-ジビニルアゾベンゼン共重合体がその一例である。

## 【0019】

アゾポリマー以外の大腸溶解性ポリマーも知られている。その一例は本出願人により、PHARMA TECH JAPAN, Vol. 11 (11), 37-46 (1995) に開示されているセロピオースとポリテトラメチレングリコールをテレフタル酸とのエステル結合によって連結した一種のポリエステル（CTPTポリマー）である。

【0020】

5. 放出時間制御型大腸デリバリカプセルによる方法

この方法は、本出願人の米国特許第5,637,319号に第1法として開示されている。その概要は、エチルセルロース製のカプセルを使用し、薬物のほかに、カプセル内へ充填した水膨潤性物質の膨潤圧によって投与後所定時間経過した時カプセルを破裂させ、薬物を放出するシステムである。

【0021】

膨潤性物質としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）、CMCナトリウム、CMCカルシウムなどを使用することができる。膨潤性物質は例えば錠剤のようなカプセル内にフィットする形状の塊に成形して適当な位置に充填し、残りのスペースに薬物、この場合はグリチルリチンを賦形剤もしくは担体と混合して充填する。膨潤性物質が対面するカプセル壁には水分が浸透し得る細孔を適当な個所に設けるほかは、カプセルは密封される。

【0022】

このカプセルを経口投与する時、細孔から浸透した水分により次第に膨潤する塊の膨潤圧力により、一定期間経過後カプセルが破裂し、収容されている薬物を放出する。細孔の数および孔径、カプセル膜厚、膨潤性物質の種類および寸法を適宜選択することにより、破裂までの時間を大腸放出型とするのに必要な時間に制御することができる。

【0023】

6. 大腸内圧崩壊型デリバリーカプセルによる方法

この方法は、本出願人の米国特許第5,637,319号に第2法として記載され、また、製剤と機械、平成10年1月15日号にも記載されている。

【0024】

このカプセルは以下の原理によって大腸で崩壊する。摂取した食物は胃および小腸内では消化液などの水分が豊富なため流動性であるが、大腸内では水分の再吸収および糞便の形成が起こるため内容物の粘度が著しく上昇している。このような高密度環境にあるカプセルは大腸の蠕動運動により派生する大腸管腔内圧によって破裂し、中味の薬物を放出する。



【0025】

このカプセルはエチルセルロース膜でつくった、または該膜で内張りしたゼラチンカプセルである。

【0026】

カプセル中味はカプセル圧潰時液状でなければならないから、グリチルリチンはプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、または体温において液化する坐剤の基剤に溶解または分散してカプセル収容される。

【0027】

エチルセルロースカプセルの膜厚を変えることにより、カプセルの大腸内崩壊時間を制御することができる。

【0028】

本発明の限定を意図しない以下の実施例によってさらに詳しく説明される。

【0029】

実施例1

グリチルリチンナトリウム塩100mgをプロピレングリコール0.5mLに溶解し、HCO-60（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油）100mgを添加して液剤とし、大腸内圧崩壊型大腸デリバリカプセル（ゼラチンカプセルの内側にエチルセルロース膜をライニングしたもの）へ充填する。

【0030】

実施例2

グリチルリチンカリウム塩100mgを50℃に加熱したWitepsol H15（高級脂肪酸ジエー、トリグリセリド）400mgに分散し、鋳型へ注ぎ込み、冷却、固化して坐剤様成形体を得る。この成形体を6℃に冷却し十分に固化させた後、精製タルクを薄くまぶし、ディッピング法によりエチルセルロースフィルムでコーティングし、大腸内圧崩壊型大腸デリバリカプセルを得る。

【0031】

実施例3

Pulsincap（英国Scherer DDS Ltd. 製）にグリチルリチンナトリウム100mgを充填する。

【0032】

## 実施例 4

グリチルリチンナトリウム 100 mg を用いて常法により錠剤を調製し、大腸溶解性CTPTポリマーにてコーティングを施し、大腸ターゲティングDDSを得る。

【0033】

インビボバイオアベイラビリティ試験

## 方法：

前日夜から 12 時間の絶食を行ったビーグル犬に、50 mL の水とともに試験製剤を経口投与し、24 時間にわたって頸動脈より血液サンプル 2 mL を採取し、血漿中のグリチルリチン濃度を HPLC 法によって測定した。対照として市販のグリチルリチン錠（グリチロン錠）を用いた。なお、投与量は 100 mg である。

【0034】

## 試験結果：

血漿グリチルリチン濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )

	投与後経過時間 (hr)				
	1	2	3	4	5
グリチロン錠	ND	ND	ND	ND	ND
実施例 2 製剤	ND	ND	0.7	4.8	5.9
	6	8	10	24	
グリチロン錠	ND	ND	ND	ND	

実施例 2 製剤      4. 7          3. 7          3. 1          2. 9

---

【0035】

考察：

表に示されているように、市販のグリチロン錠の経口投与では血漿中にグリチルリチンが検出されなかったが、大腸DDSカプセルとして実施例2の製剤からのバイオアベイラビリティは大幅に改善された。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 バイオアベイラビリティが有意に改善された経口投与されるグリチルリチン製剤を提供する。

【解決手段】 種々の大腸ターゲティングDDSにグリチルリチンを組み入れる。例えば小腸下部デリバリ可能なアニオン性ポリマーのカプセル，CTDC，Pulsincap，放出時間制御型大腸デリバリカプセル，大腸内圧崩壊型大腸デリバリカプセルにグリチルリチンを充填する。大腸溶解性ポリマーで錠剤をコーティングするか、該ポリマーのカプセルを使用してもよい。

【選択図】 なし

【書類名】 職権訂正データ  
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 592176169

【住所又は居所】 京都府京都市下京区御幸町通五条上る安土町618  
- 2

【氏名又は名称】 ▲高▼田 ▲寛▼治

【代理人】 申請人

【識別番号】 100060368

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区淡路町2丁目1-13 弘栄ビ  
ル5階

【氏名又は名称】 赤岡 迪夫

【書類名】 出願人名義変更届  
【整理番号】 DP-3061  
【提出日】 平成11年 3月 5日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【事件の表示】  
    【出願番号】 平成10年特許願第286040号  
【承継人】  
    【識別番号】 592066572  
    【氏名又は名称】 天藤製薬株式会社  
【承継人代理人】  
    【識別番号】 100060368  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 赤岡 迪夫  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 066914  
    【納付金額】 4,600円

認定・付加情報

特許出願の番号	平成10年 特許願 第286040号
受付番号	59900201226
書類名	出願人名義変更届
担当官	市川 勉 7644
作成日	平成11年 6月21日

<認定情報・付加情報>

【承継人】

【識別番号】 592066572

【住所又は居所】 京都府福知山市笹尾町995番地

【氏名又は名称】 天藤製薬株式会社

【承継人代理人】 申請人

【識別番号】 100060368

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区淡路町2丁目1-13 弘栄  
ビル5階

【氏名又は名称】 赤岡 迪夫

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[592176169]

1. 変更年月日 1992年 8月13日

[変更理由] 新規登録

住 所 京都府京都市下京区御幸町通五条上る安土町618-2

氏 名 ▲高▼田 ▲寛▼治



出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [592066572]

1. 変更年月日 1993年 8月31日  
[変更理由] 住所変更  
住 所 京都府福知山市笹尾町995番地  
氏 名 天藤製薬株式会社

